



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士（薬学）
報告番号	甲第1765号
学位記番号	第362号
氏名	野田 さゆり
授与年月日	令和2年3月25日
学位論文の題名	BK _{Ca} チャネル新規修飾 γ 1 サブユニットの生理機能及び病態機構への関与
論文審査担当者	主査： 糸 和彦 副査： 山村 寿男，伊藤 佐生智，大矢 進

氏 名	のだ さゆり 野田 さゆり
学位の種類	博士（薬学）
学位の番号	薬博第 362 号
学位授与の日付	令和 2 年 3 月 25 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	BK _{Ca} チャネル新規修飾 γ 1 サブユニットの生理機能及び病態機構への関与
論文審査委員	（主査）教授 糸 和彦 （副査）教授 山村 壽男・ 准教授 伊藤 佐生智・ 教授 大矢 進（医学研究科）

論文内容の要旨

1) 気管支平滑筋において、大コンダクタンスカルシウム活性化カリウムチャネルの修飾因子として、 γ 1 サブユニットが機能発現することを明らかにした。 γ 1 サブユニットが、大コンダクタンスカルシウム活性化カリウムチャネルの活性を促進することによって、気管支平滑筋の膜電位を安定化し、筋緊張に対する抑制的な制御機構を増強することを明らかにした。本研究は、平滑筋での収縮制御機構の多様性の一端を明らかにしたものであり、気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患などの呼吸器疾患に対する新規治療薬の開発において有用な知見と成り得ると考えられる。

2) 大コンダクタンスカルシウム活性化カリウムチャネル複合体は、 α サブユニットと γ 1 サブユニットが 1:1 で会合していることを一分子イメージング法で明らかにした。また、 γ 1 サブユニットとの複合体形成により α サブユニットの動態が安定化することも明らかとなった。

3) 膵神経内分泌腫瘍ソマトスタチノーマ細胞において、大コンダクタンスカルシウム活性化カリウムチャネルが、膜電位と細胞内カルシウム濃度の調節を介して、細胞増殖に寄与することを明らかにした。本研究は、ソマトスタチノーマにおける大コンダクタンスカルシウム活性化カリウムチャネルの病態生理的機能を明らかにしたものであり、新規治療法の開発において重要な知見と成り得ると考えられる。

論文審査の結果の要旨

本研究では、大コンダクタンスカルシウム活性化カリウムチャネル γ 1 サブユニットが気管支平滑筋に発現し、その活性が筋緊張に対する抑制的な制御機構を増強することを明らかにした。また、 γ 1 サブユニットが膵神経内分泌腫瘍ソマトスタチノーマ細胞に発現し、その活性が細胞増殖に寄与することも明らかにした。本研究成果は、大コンダクタンスカルシウム活性化カリウムチャネルの新規修飾 γ 1 サブユニットによる組織特異的なイオンチャネル活性制御の一端を明らかにした重要な知見である。

以上より、本研究は、博士（薬学）の学位授与に相応しいと判断した。